

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

90

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Rali MARCOVICI

Né le 26 octobre 1908, à Bucarest (Roumanie)

ÉTUDE CRITIQUE SUR L'ALLERGIE

SES RAPPORTS AVEC L'IMMUNITÉ
ET L'ANAPHYLAXIE

Président : F. BEZANÇON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Rali MARCOVICI

Né le 26 octobre 1908, à Bucarest (Roumanie)

ÉTUDE CRITIQUE
SUR L'ALLERGIE

SES RAPPORTS AVEC L'IMMUNITÉ
ET L'ANAPHYLAXIE

Président : F. BEZANÇON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
	ACHARD.
Clinique médicale.....	BEZANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale.....	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique.....	LENORMANT.
Clinique urologique.....	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
Clinique gynécologique.....	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	J.-L. FAURE.
Clinique thérapeutique médicale.....	OMBRÉDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	LEMAITRE.
Clinique propédeutique.....	Pierre DUVAL.
Clinique de la tuberculose.....	SERGENT.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	Léon BERNARD.
	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.....	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiâtrie.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BERNARD (E) . Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROcq Pathologie chirurgicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUEJOL . Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LÉMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LÉVY ... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie .
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHT Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 SÉZARY Dermatologie et Syphil-
 graphie.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VELTER Ophthalmologie.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT . Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI Clinique médicale.
CHIRAY Clinique médicale.
DUVOIR Clinique médicale.
BASSET Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER . Clinique chirurgicale.
MOCQUOT Clinique chirurgicale.

MM.

SCHWARTZ ... Clinique chirurgicale.
GUÉNIOT Clinique obstétricale.
LE LORIER Clinique obstétricale.
LEVY-SOLAL .. Clinique obstétricale.
METZGER Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé ... Éducation physique.
FREY Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'en leur donner aucune approbation ni improbation.



A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. BEZANÇON

Professeur de clinique médicale
à la Faculté de médecine de Paris
Médecin de l'hôpital Saint-Antoine
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

Bien faible témoignage de notre reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A MON PÈRE ET A MA MERE

*Avec l'expression de mon entière affection
en témoignage de reconnaissance
pour tout ce qu'ils ont constamment fait
pour moi.*

A MES FRÈRES ET SŒURS

A TOUS MES AMIS

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

A MON JURY

ÉTUDE CRITIQUE SUR L'ALLERGIE

SES RAPPORTS AVEC L'IMMUNITÉ ET L'ANAPHYLAXIE

Introduction

Il y a bien longtemps qu'on a remarqué que le pouvoir des mots sur l'imagination est d'autant plus grand que leur sens est plus vague. Un terme désignant un objet défini ou une idée bien délimitée, bien nette, n'a aucun pouvoir, alors que l'imprécision, le flou exaltent l'esprit.

On croirait difficilement que cette règle, certainement valable en politique, en littérature, etc., s'applique également à l'activité scientifique. Cependant, la fortune extraordinaire du mot *allergie* vient nous montrer combien l'imprécision est un facteur de dispersion et de faveur.

Lorsque von Pirquet, en 1910, décrivit la première fois l'allergie ou plutôt lui donna ce nom, il ne soupçonna certainement pas que ce nom serait quelques années après sur toutes les lèvres. Nous examinerons plus loin le sens primitif de ce mot et nous verrons que son promoteur ne pensa nullement désigner par lui un phénomène précis et bien défini. De plus il ne pensa pas qu'en qualifiant un processus

d'allergique, il en donnerait l'explication. Et c'est là précisément qu'est le point le plus important et qui doit être soumis à une critique serrée. A. Tzanck a fait récemment l'énumération des sens multiples que possède actuellement le mot allergie sous la plume des auteurs des divers pays et même de ceux du même pays et de la même langue. Ces sens nombreux et souvent contradictoires d'un même terme constituent déjà un grave tort et sont susceptibles de causer des erreurs multiples. Mais il est bien plus grave encore de se contenter, pour toute explication, d'appeler un phénomène « allergique » et le considérer ensuite comme définitivement classé, alors que cette étiquette ne constitue pas l'ombre d'une explication. Nous verrons cependant que le fait est fréquent.

* * *

A toutes les époques la médecine était ainsi guidée par quelques mots d'ordre, pourvus d'un pouvoir magique. Nous ne contestons pas la nécessité de tels mots lorsque l'explication échappe. Dans la pratique quotidienne, le médecin n'a pas le droit de dire d'une maladie qu'il ne la connaît pas ou qu'il ne peut l'expliquer ; il risquerait de perdre la face devant le client. S'il est obligé de se contenter d'un mot savant pour toute explication, c'est plutôt de la faute du public que de la sienne.

Il ne faudrait cependant pas que le chercheur, le bactériologiste ou l'immunologiste se contente de cette

même explication purement verbale qui rappelle inévitablement « la vertu dormitive » de Molière.

C'est en remontant à l'origine des faits qu'on pourra le mieux montrer la carrière brillante et imméritée de l'allergie. Nous suivrons donc d'abord cette évolution (chap. I). Pour mieux montrer ensuite le véritable sens de l'allergie, nous en développerons spécialement un exemple : l'allergie tuberculeuse (chap. II). L'étude d'un des facteurs les plus importants, celle de la peau, nous montrera combien cette notion est fallacieuse (chap. III). Dans les chapitres suivants (IV et V) nous étudierons les rapports de l'allergie avec l'immunité puis avec l'anaphylaxie, pour enfin montrer la place de cette notion dans la terminologie (chap. VI).

Nous sommes persuadé qu'une telle étude s'imposerait pour bien d'autres termes couramment employés en médecine, mais l'allergie était l'un de ceux par lesquels il fallait commencer.

CHAPITRE I

Evolution de la notion de l'allergie

C'est von Pirquet qui, en 1910, décrit pour la première fois sous le nom d'allergie une réaction particulière qu'il a observée lors de l'inoculation du virus-vaccin chez les sujets déjà vaccinés. On sait que les réactions de revaccination se présentent sous deux aspects extrêmes : réaction nulle lorsque le sujet est immunisé ou apparition, au bout de trois jours, d'une papule qui se transformera en pustule, la réaction atteignant son maximum au bout de six jours en moyenne.

Or, ce que von Pirquet a observé et décrit sous le nom de réaction allergique est un phénomène intermédiaire et qui comporte trois caractères principaux :

- a) Précocité de la réaction par rapport à la primo-inoculation ;
- b) Modification quantitative de la réaction, pouvant se faire soit dans le sens de l'exagération, soit dans celui de l'atténuation ;

c) Modification également qualitative de la réaction, même au niveau d'un même tissu.

Tels sont les trois caractères fondamentaux de la réaction allergique, selon la définition de von Pirquet lui-même. Il nous faut insister sur le fait qu'une réaction allergique peut être augmentée ou diminuée, c'est-à-dire peut se faire aussi bien dans le sens de l'anaphylaxie que dans le sens d'une immunité.

D'ailleurs, la définition de l'allergie correspond exactement à l'étymologie du mot qui veut dire : *réaction autre*, c'est-à-dire autre que la réaction observée la première fois, à la primo-inoculation. Il y a donc, par définition, dans toute allergie l'idée d'une réinoculation. Nous verrons combien il est nécessaire d'insister sur chacun des termes d'une définition.

* * *

En effet, la première extension injustifiée du terme allergie est due à ce que l'intensité de la réaction est supposée accrue, tout en restant localisée. Tel est le sens que donne Bordet à l'allergie, en particulier à l'allergie tuberculinique. Or, von Pirquet individualisa dès le début des réactions allergiques plus intenses sous le nom d'*hyperergie*. Ceci montre suffisamment que toute allergie ne signifie pas nécessairement une hyperactivité.

Cependant, ce sens de l'allergie se répand de plus en plus et semble même devenir l'interprétation exclu-

sive en Amérique. Les auteurs américains qualifient couramment l'asthme, l'urticaire, l'eczéma, etc., de maladies allergiques. Cette extension de la signification de l'allergie est allée jusqu'au point où manifestation allergique devient en quelque sorte synonyme d'anaphylaxie et de colloïdoclasie.

Bien qu'en France cette conception n'ait guère cours, certains auteurs tendent à appliquer l'allergie aux phénomènes d'intolérance médicamenteuse. Ainsi, Ravaut a introduit la notion d'allergie dans la pathogénie des accidents des arsénobenzènes. Gaté et ses élèves lui attribuent un rôle considérable dans les ictères dits parathérapeutiques. D'après Dumarest, Lebeuf, Mollard et Pavie la notion d'allergie interviendrait également dans les accidents de la chrysothérapie quoique dans une mesure moindre.

Il existe donc une conception de l'allergie qui met en second plan l'étiologie microbienne. Elle s'opposerait même en quelque sorte à cette étiologie et Jausion distingue dans toute maladie infectieuse des réactions microbiennes et des réactions amicrobiennes secondes de nature allergique.

* * *

Une autre tendance, exactement inverse, tend à rapprocher l'allergie de l'immunité. Comme l'a fait remarquer Tzanck, ce rapprochement est né de l'assonance des mots allergie et anergie, assonance qui a déterminé une opposition des deux termes. C'est ainsi que de

Lavergne distingue les deux réactions contraires de l'organisme : l'allergie qui est une défense de l'organisme par intolérance ou par insensibilité et l'anergie qui est la non-réaction, déterminant la défaite devant les substances étrangères.

La conception de Bruno Bloch, développée en France par Sézary et Mauric, se rapproche également de cette conception, mais en mettant en valeur l'importance des réactions tissulaires locales sur laquelle nous reviendrons plus loin.

* * *

Nous venons de voir la multiplicité des significations que l'on attribue actuellement au mot allergie. Il est certain que les divergences d'interprétation sont dues à l'imprécision du terme, mais cette imprécision était voulue par von Pirquet qui ne pensa aucunement désigner par ce mot un phénomène précis. Il importe cependant d'insister sur le fait que ce phénomène aussi vague qu'il soit doit être distingué très nettement de l'immunité d'une part et de l'anaphylaxie d'autre part. Il se place, en quelque sorte dans un autre plan.

On serait au premier abord tenté de dire que l'allergie est un phénomène intermédiaire entre l'hypersensibilité et l'allergie, mais nous verrons à propos de la tuberculose qu'il n'en est rien. Il s'agit, comme nous venons de le dire, d'un phénomène d'une toute autre catégorie.

En définitive, il nous semble qu'il est nécessaire de

conserver à l'allergie sa signification première très particulière et aussi très générale. L'allergie est la réaction vis-à-vis d'une substance étrangère, microbienne ou non, d'un organisme qui a déjà été inoculé par cette substance, sans qu'il soit nécessairement question d'une intolérance ou d'une immunité.

CHAPITRE II

L'allergie tuberculinique.

C'est certainement la cuti-réaction à la tuberculine qui constitue la réaction allergique la plus connue du médecin, c'est elle également qui justifie le maintien de la notion de l'allergie et c'est aussi elle qui va nous servir d'exemple pour montrer ce qu'est en réalité l'allergie.

On sait que la cuti-réaction à la tuberculine est l'application à la clinique d'un phénomène découvert par Koch, en 1891 (donc avant que la notion d'allergie fut née), au sujet de la tuberculose expérimentale du cobaye. Voici la description qu'en donne l'auteur lui-même : « Si l'on inocule à un cobaye sain une culture pure de bacille la plaie se ferme ordinairement et semble guérir dès le premier jour. Ce n'est que vers le dixième ou le quinzième jour qu'apparaît, au point d'inoculation, un nodule dur qui s'ouvre bientôt et produit un ulcère persistant jusqu'à la mort de l'animal. Or, les cobayes infectés depuis quatre à six semaines et qu'on réinocule de nouveau se comportent très différemment. Chez eux, il ne se forme pas

de nodule au point de réinoculation, mais, dès le lendemain ou le surlendemain, ce point devient dur et prend une coloration rouge violacée, puis noirâtre sur une étendue de 5 millimètres à 1 centimètre. Les jours suivants, la peau se nécrose ; elle ne tarde pas à s'éliminer et laisse à sa place un ulcère superficiel qui guérit rapidement de façon définitive sans que les ganglions voisins soient tuméfiés. Ainsi, les bacilles tuberculeux inoculés agissent *autrement* sous la peau d'un cobaye déjà tuberculeux que sous celle d'un animal sain ».

C'est nous qui avons souligné *autrement* pour montrer que Koch ne tira aucune conclusion de ce phénomène quant à l'immunité, il se contenta de montrer qu'il y a chez le cobaye déjà tuberculeux une réaction « autre » que chez le cobaye sain.

Le problème de l'allergie tuberculinique soulève de multiples questions concernant la pathogénie, l'évolution, le diagnostic et même le traitement de la tuberculose.

* * *

La signification du phénomène de Koch, incontestablement de nature allergique, pour la pathogénie de certaines formes de tuberculoses, a été étudiée par Bezançon et Philibert. D'après ces auteurs, la tuberculose pulmonaire de l'adulte correspondrait biologiquement à une réaction allergique. Bezançon et de Serbonnes ont pu, en 1912, provoquer un phénomène de Koch pulmonaire qui a déterminé une sorte de

pneumonie chronique. La réinfection articulaire a même pu être à l'origine de localisations rappelant les tuberculoses ostéo-articulaires de l'homme. Certaines morts subites chez les tuberculeux relèveraient aussi d'un état allergique.

Bezançon et Philibert concluent donc que l'allergie ne constitue pas une immunité antituberculeuse. Bien au contraire, il semble s'agir d'une hypersensibilité. Tout récemment J. Albert-Weil a repris l'étude de l'allergie dans la tuberculose. Cet auteur confond très nettement allergie et anaphylaxie : « L'allergie, proche parente de l'anaphylaxie — dit-il, — puisqu'elle ne peut être créée que par des protéines, s'en différencie par ce fait que la substance déchainante, qui est toujours d'origine protéique, peut cependant différer dans une certaine mesure en ce qui concerne la taille moléculaire et les proportions des constituants moléculaires de la substance sensibilisante dont elle peut souvent n'être qu'une des fractions. »

On voit donc que selon J. Albert-Weil, l'allergie est une sorte d'anaphylaxie moins spécifique. Elle déterminerait des mobilisations cellulaires importantes qui seraient très nocives car elles s'accompagnent en même temps de mobilisation de bacilles.

* * *

A l'opposé, Debret et Bonnet cherchent à rapprocher l'allergie de l'immunité, tout en analysant soigneusement ce qu'ils entendent par allergie. « Est en

état d'allergie — disent-ils — un organisme qui réagit à la pénétration d'un antigène d'origine microbienne, ou plus généralement protidique, d'une façon différente de celle dont il a réagi à la première pénétration. » Cette définition est tout à fait satisfaisante et voici maintenant les caractères principaux de la réaction allergique :

- 1^o Raccourcissement du temps de réaction ;
- 2^o Brusquerie de la réaction ;
- 3^o Caractère inflammatoire et nécrotique de la lésion allergique, sans structure spécifique ;
- 4^o Allure éphémère ;
- 5^o Possibilité de rapide retentissement à distance.

Les auteurs analysent ensuite les rapports de l'allergie tuberculeuse avec l'anaphylaxie, sur laquelle nous reviendrons, et pensent que les rapports de l'allergie sont beaucoup plus étroits avec l'immunité qu'avec l'anaphylaxie. En effet, s'il est certain que l'immunité peut exister sans allergie et l'allergie sans immunité, l'absence de coïncidence des deux est exceptionnelle et ne s'observe que dans des conditions étroitement délimitées. En général, immunité et allergie vont de paire.

La conclusion à laquelle les auteurs arrivent est extrêmement intéressante et laisse entrevoir le mécanisme de l'allergie tuberculeuse et peut-être celui de toutes les allergies : « pour que l'allergie existe, il faut une lésion — non pas une cicatrice, — mais une lésion tissulaire témoignant de la symbiose de l'organisme et du germe vivant ».

* * *

On connaît la place qu'occupe la cuti-réaction à la tuberculine dans la clinique de la tuberculose. Cette réaction se base sur l'allergie et elle constitue même le prototype de toutes les autres cuti-réactions qu'on a essayé d'introduire dans la pratique des maladies infectieuses et des maladies par choc. Ces réactions ne jouissent actuellement d'une certaine faveur qu'en Amérique. Un reproche fondamental peut être adressé à cette réaction, c'est sa valeur avant tout *locale*. La cuti-réaction donne une excellente idée de la réactivité de la peau, mais ne donne que des renseignements indirects pour les autres tissus. Nous reviendrons encore sur cette allergie locale.

Cette réserve faite, la cuti-réaction donne une idée de l'état d'allergie d'un organisme vis-à-vis d'un antigène donné. Mais quelle est alors sa signification ? Pour les pédiâtres, la cuti-réaction constitue un moyen de diagnostic. Elle permet de distinguer un processus tuberculeux d'une autre maladie chez l'enfant (Hamburger). Dans ce cas, sa signification serait simplement celle d'un test permettant de déceler la présence du virus tuberculeux dans l'organisme, sans préjuger d'une immunité ou d'une sensibilité accrue.

Mais la cuti-réaction possède également une valeur pronostique. Sa positivité indiquerait que le sujet *réagit* contre le bacille et certains franchissent la distance qui sépare cette réactivité d'une immunité vraie.

CHAPITRE III

L'allergie et la peau

Nous avons choisi l'exemple de la peau pour montrer que l'allergie avant d'être un phénomène général, est d'abord un indice du comportement spécial d'un tissu vis-à-vis d'un antigène donné.

Certains auteurs, en particulier les auteurs américains, ont en quelque sorte confondu l'exploration fonctionnelle de la peau avec l'allergie. Est en état d'allergie, d'après ces chercheurs, tout malade qui réagit à l'injection intradermique d'un antigène. Or, les travaux de Sézary et Mauric ont montré depuis longtemps que la peau réagit à l'inoculation des antigènes d'une façon autonome et de cette façon-là ne peut rendre compte que fort imparfaitement des réactions de l'organisme pris en entier.

Un premier cas, assez répandu, de la discordance entre l'organisme et la peau est constitué par le phénomène que Sézary et Mauric ont appelé *l'anergie cutanée*. Il s'agit de cas où la peau semble être dépourvue de toute réactivité vis-à-vis d'un antigène donné ou même vis-à-vis de tous les antigènes, alors que l'organisme y réagit incontestablement. On a ainsi vu que

les rayons solaires ou les radiations ultra-violettes pouvaient influencer la réactivité de la peau, parmi bien d'autres facteurs encore.

* * *

A côté de ce cas d'anergie globale, il y a lieu de distinguer des catégories de réactivité, selon le lieu où l'antigène a été mis en contact avec la peau. Il existe trois techniques principales des réactions allergiques cutanées : la cuti-réaction, l'intradermo-réaction et enfin l'épidermo-réaction. Nous n'insistons pas ici sur les autres méthodes mettant d'autres tissus en jeu : l'instillation conjonctivale et les procédés qui ne sont utilisés que dans l'expérimentation sur des animaux.

Or, pour revenir aux réactions agissant seulement sur diverses couches de la peau, il semble bien que celles-ci sont loin de réagir de la même façon. Ainsi Sézary et Mauric ont montré que dans le rhume des foins, la cuti-réaction peut être positive et l'épidermo-réaction négative. Dans la tuberculose, la cuti-réaction et l'intradermo-réaction sont presque toujours positives, dans les cas où l'épidermo-réaction reste négative. Par contre, dans le chancre mou, c'est la cuti-réaction et l'épidermo-réaction qui vont ensemble en restant négatives et l'intradermo-réaction se montre positive.

Les auteurs que nous sommes en train de citer ont également étudié, de même que Pasteur-Vallery-Radot, Mauric, Hugo et Giroud, la transmission de l'allergie.

On sait qu'on peut réaliser une sorte de sensibilisation passive, en injectant dans le derme d'un sujet sain une goutte du sérum d'un sujet sensibilisé. Cette injection sera suivie, au même endroit d'une seconde injection de l'antigène en question. Or, l'étude approfondie de cette sensibilisation passive, connue sous le nom de réaction de Prausnitz-Küstner, montre que la sensibilisation peut être purement locale. Ceci est prouvé par le fait qu'elle ne se transmet pas et qu'elle ne correspond, par conséquent, à aucune modification du sérum.

* * *

Une grosse question se pose encore à propos de ces tests cutanés. Nous avons vu en premier lieu que les réactions de la peau ne sont pas toujours d'accord avec celles des humeurs et des autres tissus de l'organisme puisqu'elles ne sont pas toujours les mêmes dans les divers tissus composant la peau. Mais il y a lieu de se demander si toutes ces réactions sont des réactions allergiques. Sèzaric et Mauric ont montré en effet qu'il existe quatre grandes classes dans lesquelles les tests cutanés peuvent donner un résultat. Dans une première catégorie de cas, la sensibilisation est transmissible, comme le prouve la positivité de l'épreuve de Prausnitz-Küstner. Or, selon Debré et Bonnet, un caractère important de l'allergie est son intransmissibilité. *Il ne peut pas y avoir d'allergie passive.* Aussi, l'épreuve de sensibilisation passive, comme le pense

Pasteur Vallery-Radot est un test d'anaphylaxie et non pas d'allergie.

Il nous semble donc qu'on peut affirmer que l'exploration cutanée ne donne que des renseignements approximatifs de l'allergie générale et de l'allergie des autres tissus et que d'autre part toutes les réactions cutanées ne donnent pas des renseignements uniquement de nature allergique.

CHAPITRE IV

Allergie et immunité

On a vu que la conception de l'allergie oscillait entre deux tendances extrêmes : celle du rapprochement avec l'anaphylaxie et celle de la ressemblance avec l'immunité. Nous allons examiner tout d'abord ce dernier point de vue. Pour l'étudier à fond et pour chercher les points communs et les divergences entre allergie et immunité, il nous faudrait d'abord étudier ce qu'on entend par immunité. Or, une telle étude nous entraînerait trop loin, d'autant plus que la notion de l'immunité est en train de se renouveler actuellement. Il semble aux yeux des auteurs modernes que « le vocable immunité représente en réalité plusieurs états de l'organisme » (Debré et Bonnet). Ces auteurs distinguent très nettement deux états presque opposés, désignés cependant par le même terme d'immunité : l'état réfractaire ou indifférent du sujet ayant une immunité naturelle et l'état intolérant du sujet présentant une immunité de réinfection ou de sur-infection.

Il est bien entendu que l'allergie ne peut rien avoir de commun avec l'immunité naturelle : elle est toujours acquise, autrement dit elle est toujours la con-

séquence d'une première inoculation, et ne se manifeste qu'à une seconde pénétration de l'antigène dans l'organisme.

D'autre part, nous avons déjà vu que l'allergie n'était pas transmissible. Or, l'un des caractères les plus importants de l'immunité de réinfection est précisément la transmissibilité. On appelle immunité de réinfection ou, plus exactement, immunité vis-à-vis de la réinfection, l'état d'un sujet qui vient de faire une maladie infectieuse et se trouve momentanément ou définitivement dans un état réfractaire au germe qui a déterminé cette maladie. Cette immunité est due très vraisemblablement à la présence d'anti-corps circulants, par conséquent peut être transférée sur un autre sujet par injection du sérum d'un sujet immunisé.

Les rapports entre l'immunité et l'anaphylaxie ne peuvent être discutés que pour l'immunité à la surinfection. Il s'agit ici d'un état qui ne semble pas être dû à la formation d'anticorps, mais simplement à ce que le sujet est un infecté chronique sinon cliniquement, tout au moins biologiquement, et qu'il présente une résistance relative à toute nouvelle invasion d'un germe dont il est déjà porteur.

* * *

Il n'est pas douteux que l'immunité de réinfection présente de grandes analogies avec l'allergie ; c'est même certainement cet état qui lui ressemble le plus.

Il existerait cependant des différences notables entre les deux comme les travaux récents l'ont montré. Nous les exposerons, d'après le rapport de A. Rice Rich au Congrès international de Pédiatrie.

Les arguments contre la similitude de l'immunité et de l'allergie sont de trois ordres :

1° On peut faire disparaître l'allergie, sans toucher à l'immunité, comme on fait apparaître l'immunité, sans allergie concomitante. Il faut ici prendre garde car l'auteur américain conçoit l'allergie dans le sens d'une hypersensibilité qu'on peut faire disparaître par les diverses pratiques de désensibilisation. Or, nous ne pensons pas que, en nous en tenant à la définition donnée plus haut, on puisse parler de désensibilisation dans l'allergie vraie.

2° Rich ne reconnaît pas d'immunité en dehors de celle qui est déterminée par la présence d'anti-corps spécifiques dans les humeurs. Il distingue donc très nettement d'une part le mécanisme allergique tout local, agissant par l'inflammation, la nécrose et l'élimination plus ou moins efficace de l'antigène et d'autre part le mécanisme immunitaire, consistant uniquement en la réaction antigène-anticorps.

3° L'allergie peut être provoquée par un antigène sans qu'il y ait immunité. Si l'on s'en tient à la réaction cutanée de l'allergie, le fait est indiscutable. Des animaux, préparés dans certaines conditions par des injections de bacilles de Koch tués ou par des bacilles paratuberculeux, peuvent présenter une réaction allergique typique à la tuberculine et cependant une

injection de bacilles de Koch vivants déclanche chez eux une tuberculose mortelle (Débré et Bonnet).

* * *

Il ne semble donc pas que l'allergie et l'immunité constituent le même phénomène. Il est cependant sûr qu'il y a des rapports étroits entre l'immunité à la surinfection et l'allergie, mais cette classe d'immunité reste toujours très particulière et devrait, nous semble-t-il, être distinguée des autres catégories. Ainsi, l'immunité à la surinfection existe à des degrés divers dans la syphilis, dans les brucelloses, dans les trypanosomiasés et dans la tuberculose. Dans la syphilis elle est absolue : la surinfection syphilitique est rarissime, si tant est qu'elle existe. Cette immunité, par contre, est très relative dans la tuberculose où l'immense majorité des tuberculoses cliniques sont dues à une surinfection.

Il est très vraisemblable que l'élément allergique existe également dans d'autres maladies infectieuses, mais il y est masqué par des processus de véritable immunité, à base d'anticorps spécifiques. Ainsi, on sait que la réaction de Dick ou la réaction d'extinction de Schultz et Charlton dans la scarlatine sont de nature allergique. La réaction de Schick dans la diphtérie, maladie non immunisante, dénote bien un état allergique qui domine la pathologie de cette infection.

En somme, le phénomène de l'allergie est un phénomène qui se situe sur un plan différent de celui de

l'immunité. Elle se contond cependant, dans une certaine mesure avec l'immunité relative qui existe dans certaines infections, comme, par exemple, la tuberculose et la diphtérie. Il n'y a pas identité entre les deux phénomènes, mais une sorte de convergence.

CHAPITRE V

Allergie et anaphylaxie

L'anaphylaxie, elle-même, est encore un phénomène dont l'explication nous échappe presque complètement et dont la signification dans la pathologie est des plus discutées. Il est donc bien difficile de mettre en parallèle deux phénomènes obscurs, dans le but d'en tirer une explication claire.

Nous rejetons d'emblée, avec la majorité des auteurs français, l'assimilation complète de l'anaphylaxie et de l'allergie. Cette assimilation est la règle en Amérique où la revue s'occupant des questions d'anaphylaxie clinique s'intitule *Journal of Allergy* (Ch. Richet fils). Les analogies qui existent entre l'allergie telle que nous la concevons et l'anaphylaxie se résument à fort peu de choses et ne justifient nullement un rapprochement ; ces analogies sont les suivantes :

1° Nécessité d'une première injection. C'est également un caractère de l'immunité acquise et semble être commun à un grand nombre de phénomènes biologiques. Non sans raison Tzanck compare ces phénomènes-là à ce qu'est la *mémoire* dans le domaine psychologique ; .

2^o Brièveté de l'incubation ;

3^o Possibilité de réactions générales.

Il est évident que ces analogies, peu importantes, sont tout à fait insuffisantes pour rapprocher ces deux notions.

* * *

La similitude est d'autant moins soutenable qu'il existe des différences notables entre les deux phénomènes. Il y a d'abord le défaut de transmission passive qui nous paraît être un point fondamental, car il montre la prédominance locale de l'allergie. Nous avons déjà vu que Sézary et Mauric séparaient nettement les cas où la sensibilité est transmissible de ceux où elle ne l'est pas. Il nous semble en effet certain que seuls ces derniers constituent une véritable allergie dans le sens de von Pirquet.

Il y a ensuite des réserves à faire quant à la brièveté de l'incubation dans l'anaphylaxie et dans l'allergie. Le choc anaphylactique se produit immédiatement, alors que la réaction allergique, quoiqu'elle apparaisse encore assez rapidement, n'est jamais aussi prompte à se produire.

On sait que le choc anaphylactique entraîne après lui une phase de désensibilisation, une sorte de *période réfractaire* qui n'existe jamais dans l'allergie. Cette différence souligne, pensons-nous, les divergeances profondes dans la nature des deux phénomènes.

On connaît le procédé de désensibilisation de Besredka, couramment utilisé pour prévenir les chocs

sériques. La réaction allergique ne peut être évitée par la mise en œuvre d'un tel procédé.

La spécificité de l'anaphylaxie semble être plus rigoureuse que celle de l'allergie. On sait, par exemple, que la tuberculine ne peut servir que comme agent déclanchant dans l'allergie; elle ne peut, dans aucun cas, la déterminer. Seuls les bacilles vivants peuvent remplir ce rôle. Or, dans l'anaphylaxie l'antigène déclanchant est identique à l'antigène préparant.

L'interprétation de cette différence de spécificité peut encore montrer d'autres caractères très particuliers de l'allergie. En effet, il n'est pas sûr que cette différence tienne à ce que la spécificité exigée n'est pas la même dans les deux cas. Il nous semble plutôt que la réaction allergique nécessite la *persistance de l'antigène* dans l'organisme. Cette persistance est réalisée le plus facilement par les microbes vivants qui colonisent dans l'économie ou qui, tout au moins, y restent cantonnés dans un tissu.

Cette même persistance pourrait encore être réalisée par des corps insolubles ou qui ne peuvent être éliminés, pour une raison ou pour une autre. Ne peut présenter une réaction allergique, pensons-nous, qu'un sujet qui héberge, au moment de la réinoculation d'un antigène donné, ce même antigène dans ses humeurs ou dans un de ses tissus.

Une dernière différence, également essentielle, est l'importance de la *dose* dans les réactions allergiques. On sait que les perturbations générales qui accompa-

gnent la réaction allergique sont proportionnelles à la quantité d'antigène déclanchant. Il semble d'ailleurs, tout au moins dans l'allergie tuberculinique, qu'il existe une proportionnalité entre l'intensité de la réaction allergique et la brièveté de son incubation d'une part et la quantité d'antigène ayant déterminé l'état allergique.

On sait, par contre, que la dose ne joue aucun rôle dans les réactions anaphylactiques et que l'intensité des réactions est imprévisible, ne dépendant guère que de l'état antérieur du sujet et peut-être, dans une certaine mesure, de la voie d'introduction de l'agent déclanchant.

* * *

Il est donc certain que les deux termes anaphylaxie et allergie ne sont pas interchangeable. Quels sont alors les rapports des deux phénomènes ? Peut-on dire que l'allergie est un cas particulier de l'anaphylaxie ? Nous ne le croyons pas. La classification des différents chocs humoraux est d'ailleurs loin d'être faite actuellement sur des bases solides. On sait qu'à côté du choc anaphylactique classique on décrit des chocs anaphylactoïdes, comme le choc peptonique, le choc histaminique, etc. Les rapports exacts du choc anaphylactique avec la colloïdoclasie de Widal sont loin d'être fixés. D'après certains, l'anaphylaxie sérique ne représenterait pas le choc anaphylactique classique, dans le sens de Richet. Il s'agit donc d'un terrain très mouvant

où l'on n'entrevoit guère la place que pourrait occuper l'allergie. Dans le chapitre suivant, nous tenterons d'ailleurs une vue d'ensemble de tous ces processus, sans avoir la prétention de résoudre tous les problèmes qui s'y rattachent.

CHAPITRE VI

L'allergie dans la pathologie générale

Nous venons de voir combien le problème de l'allergie est obscur déjà par lui-même et combien les confusions de la terminologie le rendent encore plus inextricable. Nous avons surtout acquis une idée négative des phénomènes allergiques : ils ne sont pas identiques ni à l'immunité ni à l'anaphylaxie. Nous savons donc que ce n'est pas l'allergie, mais nous ne savons pas ce qu'elle est.

Il nous paraît probable que cette question doit être abordée d'un tout autre point de vue que celui de l'immunité et de l'anaphylaxie. Ces dernières notions et surtout celle de l'immunité, sont des concepts finalistes. On imagine volontiers l'immunité comme un mécanisme de défense de l'organisme, en perdant de vue les lois physico-chimiques qui la déterminent et qui la régissent. Autrement dit, l'immunité n'est pas une notion biologique, c'est une notion médicale. Pour pouvoir étudier objectivement l'action d'un antigène sur l'organisme, il faut faire abstraction du rôle favorable ou défavorable de cette réaction.

En attribuant un sens très large au terme antigène, nous allons maintenant examiner les diverses réactions que celui-ci détermine dans un organisme. Nous laissons complètement de côté les réactions de premier contact. Ces réactions sortent complètement de notre sujet, puisque, par définition, l'allergie est toujours une réaction de second contact. Nous allons envisager avec plus de détails ces dernières.

* * *

Il s'agit donc d'un sujet qui a survécu au premier contact d'un antigène. Ce sujet doit être étudié de plusieurs points de vue et peut appartenir à une des catégories suivantes :

1^o L'antigène a été complètement éliminé et son passage dans l'organisme n'a laissé aucune trace ni dans les tissus ni dans les humeurs. Une seconde inoculation atteint alors le sujet exactement de la même façon que la première. Ce cas ne se rencontre que pour les substances minérales ou quelques poisons végétaux et animaux. La seconde inoculation ne provoque d'ailleurs des effets absolument identiques à ceux de la première que lorsqu'on a laissé un intervalle de temps suffisant entre les deux.

2^o Il existe, en effet, même vis-à-vis des substances toxiques une *accoutumance*. Celle-ci consiste en le fait que les mêmes doses produisent de moins en moins d'effet ou, ce qui revient au même, pour produire le même effet il est nécessaire de donner des doses

progressivement croissantes. L'accoutumance est connue depuis longtemps, c'est la mithridatisation des Anciens. Elle a été beaucoup étudiée à propos des toxicomanies. Un des caractères les plus importants des substances dites stupéfiantes est en effet l'accoutumance des sujets à leur égard.

3° Dans cette catégorie, l'antigène a été éliminé de l'organisme, mais son passage y a produit des modifications humorales. Ces modifications sont de telle nature que tout nouveau contact avec les humeurs détermine la *neutralisation* de l'antigène et son élimination, sans qu'il se produise de perturbation notable de l'économie. Cette classe correspond à l'immunité de réinfection.

4° Dans d'autres cas, sans qu'on sache exactement si l'antigène est éliminé et s'il y a des modifications humorales dans le sens de formation d'anticorps, l'organisme devient très sensible à tout nouveau contact avec l'antigène et y réagit avec des réactions bruyantes. Ceci constitue l'*anaphylaxie*.

5° Nous avons enfin laissé en dernier le cas où l'antigène n'a pas été éliminé depuis le premier contact et où une nouvelle inoculation détermine une nécrose tissulaire et des réactions générales, l'ensemble étant très différent de l'anaphylaxie comme il a été dit plus haut. Ceci est donc l'allergie.

* * *

Au point de vue de sa principale signification,

l'allergie est l'indice de la persistance d'un antigène dans l'organisme. Nous avons déjà insisté sur le fait que l'allergie n'est déterminée que par des microbes vivants agents d'affections chroniques (tuberculose, syphilis, etc.) ou par des substances insolubles ou impossibles à éliminer pour une raison ou pour une autre.

L'allergie ne se confond cependant pas avec l'immunité à la surinfection puisqu'elle n'empêche pas complètement une nouvelle pénétration d'antigène dans une économie qui en contient déjà. Une surinfection massive reste efficace.

D'autre part, il faut insister sur le fait que l'allergie n'est pas une réaction humorale, mais un processus tissulaire. Chaque catégorie de tissu a *son* allergie et ces allergies ont une autonomie très large, comme nous l'avons dit. Ainsi, dans la tuberculose, en dehors de l'allergie cutanée, la seule explorée couramment en clinique, on a pu provoquer expérimentalement des allergies pulmonaires, péritonéales, articulaires, séreuses, etc. Quels sont les tissus qui sont solidaires au point de vue de l'allergie, nous n'en savons actuellement rien. Nous ne savons pas non plus avec certitude si l'allergie d'un tissu est déterminée par le point de pénétration de l'antigène lors du premier contact. Cela est cependant tout à fait vraisemblable.

Nous le répétons donc, puisque c'est à cela qu'aboutit notre travail, l'allergie doit être mise sur un plan différent de celui de l'immunité et de l'anaphylaxie. C'est un des modes de réactions de l'organisme vis-à-

vis de la seconde pénétration d'un antigène qui persiste encore dans l'organisme en question. Tout sujet allergique est donc en état d'infection biologique, plus ou moins latente. Il ne s'agit ni d'un état réfractaire ni d'un état hypersensible, il s'agit simplement d'un sujet qui *contient* l'antigène pour lequel il présente une réaction allergique.

Conclusions

1° Parmi les nombreux sens du mot allergie, nous avons retenu celui que lui donna originellement von Pirquet : c'est une réaction de réinoculation se distinguant par sa rapidité d'apparition, son évolution éphémère et le caractère inflammatoire et nécrotique des lésions qu'elle détermine ;

2° Nous avons étudié, à titre d'exemple, l'allergie dans la tuberculose. Il ne semble pas que cette réaction corresponde ni à une sensibilité exagérée ni à un état d'immunité :

3° Les divers tissus de l'organisme ne paraissent pas réagir de la même façon dans l'allergie ; chacun d'entre eux jouit d'une certaine autonomie, ce qui explique un certain nombre de points obscurs ;

4° L'allergie n'est pas un processus d'immunité. Elle se distingue de l'immunité de réinfection par l'absence d'anticorps circulants. L'analogie est assez grande avec l'immunité de surinfection, sans cependant identité complète, puisqu'on a pu provoquer une immunité sans allergie et l'allergie sans immunité ;

5° Bien que dans certains pays, l'allergie se confonde complètement avec l'anaphylaxie, il existe des différences notables entre les deux phénomènes. Les différences les plus importantes sont les suivantes : brièveté plus grande de l'incubation de l'anaphylaxie, existence d'une phase réfractaire après le choc anaphylactique et enfin transmissibilité passive de l'anaphylaxie, impossible dans l'allergie ;

6° L'allergie apparaît comme une modalité de réaction de l'organisme qui a déjà subi un contact avec l'antigène donné. Elle doit être envisagée d'un point de vue différent que l'immunité et l'anaphylaxie. Il semble que la persistance de l'antigène dans l'organisme est indispensable à la production de l'allergie

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu : le Président de la thèse,
F. BEZANÇON.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris.

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Bezançon et Philibert.* — La signification biologique du phénomène de Koch (Paris Méd., 2 janvier 1926).
- Bezançon et de Serbonnes.* — Communic. au XIII^e Congr. fr. de Méd., Paris, 1912.
- Bloch (Bruno).* — Allergie, anaphylaxie und idiosyncrasie (Klin. Woch., 1925, nos 23 et 24).
- Bordet (J.).* — L'allergie. Rapport au Congr. de la Tub., La Haye, 1932.
- Debré et Bonnet.* — Allergie et immunité dans la tuberculose (Paris Méd., 7 janvier 1933).
- Dumarest, Lebœuf, Mollard et Pavie.* — Intoxication, biotropisme, intolérance au cours des accidents de la chrysothérapie (J. de Méd. de Lyon, 25 avril 1932).
- Hamburger (Fr.).* — Etude clinique de l'allergie. Rapp. au III^e Congr. intern. de Pédiatrie, Londres, 1933.
- Koch* — Vortsetzung der Mitteilungen über ein Heilmittel gegen tuberculose (D. Med. Woch., 15 janv. 1891).
- Lavergne (de).* — Allergie et anergie en clinique. Paris, Doin, 1932.
- Pasteur Vallery-Radot, Mauric, Hugo et Giroud.* — Anaphylaxie passive locale. (Presse Méd., 6 avril 1932).
- Pirquet (von).* — Allergie. Breslau, 1910.
- Ravaut.* — Accidents produits par les arsénobenzènes (Ann. de Derm., déc. 1921).

Rich (A. R.). — Recherches pathologiques et expérimentales sur la nature et le rôle de l'allergie bactérienne (Rapp. au III^e Cong. intern. de Pédiatrie. Londres, 1933).

Richet (fils). — L'anaphylaxie clinique aux Etats-Unis (Nutrition, 1930, p. 175).

Sézary et Mauric. — La pratique des tests cutanés dans les états d'intolérance (Presse Méd., 23 mars 1932).

— Pathogénie des états d'intolérance (Presse Méd., 25 juin 1932).

Tzanck. — Introduction à l'étude de l'immunologie moderne (Presse Méd., 20 sept. 1933).

Tzanck et Oumansky. — Allergie (dix sens différents pour un même terme) (Presse Méd., 29 avril 1933).

Weil (J.-A.). — Rapport entre l'allergie et l'immunité dans la tuberculose (Paris Méd., 11 février 1933).

